



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Εργασία

"ΕΙΔΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΥΤΩΝ"

Υπό

ΜΑΙΡΗ ΚΩΣΤΟΥΡΗ

Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

A. Τσιελέπης Καθηγητής *Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1.Α.Τσιελέπης Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

2.Σ.Τσιάρα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

3.Μ.Ματσάγκας Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

N.Ρούσας Αγγειοχειρουργός ,Επιμελητής Β' ΕΣΥ,
Αγγειοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Types Thrombophilia and their Investigation

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συγκεκριμένη εργασία, αποτελεί το τέλος των σπουδών μου, για την απόκτηση του μεταπτυχιακού τίτλου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα θρόμβωσης και αντιθρομβωτική αγωγή της Ιατρικής Σχολής Λάρισας,.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες , θα ήθελα να απευθύνω στην Κυρία Δρ.Λευκού Ελμίνα Αιματολόγο και Διδάκτωρ ΑΠΘ για τη καθοδήγηση και εν γένει συμβολή της.

Επιπρόσθετα θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την Κυρία Σακκά Ξανθή για τη άψογη συνεργασία καθ όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος καθώς και όλους τους καθηγητές για την εξαιρετική δουλειά, σε αυτή την πρωτόγνωρη και δύσκολη εποχή της πανδημίας. Νοιώθω βαθιά συγκινημένη που έφτασα στο τέλος παρ όλη τη κούραση και τις ατελείωτες ώρες διαβάσματος αποτελεί από τις καλύτερες εμπειρίες που απόκτησαν από το συγκεκριμένο πρόγραμμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Περίληψη.....	6
Abstract.....	9
Εισαγωγή.....	11
1.1 Περιγραφή της θρόμβοφιλίας.....	12.
1.2 Θρόμβωση.....	12

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	13
2.2 Κριτήρια ένταξης	13
Μηχανισμός θρόμβωσης.....	14
Θρόμβωση και επιπλοκές.....	15
Συμπέρασμα –σύνοψη.....	15
Αντιμετώπιση ασθενών με θρόμβωση.....	20
Εργαστηριακή διερεύνηση.....	22
2.3 Στρατηγική αναζήτησης	23
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	24
2.5 Ορισμοί παθογενειας αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης	25
Επιδημιολογία.....	25
Αντιπηκτικό Λύκου.....	26
2.6 Στατιστική ανάλυση.....	27

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών.....	24
--------------------------	----

3.2 Επιλογή ασθενών.....	25
--------------------------	----

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	27
-----------------------------	----

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού	30
---	----

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων.....	31
---	----

Κεφάλαιο 3

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών.....	29
--------------------------------------	----

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	33
--------------------------------	----

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	30
--------------------------	----

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	31
--------------------------------	----

Σύνοψη Διατριβής_6.....	32
-------------------------	----

Βιβλιογραφία.....	35
-------------------	----

Περίληψη

Θρόμβωση είναι η κατάσταση όπου ένας θρόμβος (πήγμα αίματος) μπορεί να αποφράξει ένα αγγείο , (αρτηρία ή φλέβα) .Ως αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος.

Ο όρος θρομβοφιλία αναφέρεται σε μια ομάδα κλινικών συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από υπερπηκτικότητα του αίματος με αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στις κληρονομικές της μορφές ,η θρομβοφιλία οφείλεται σε μεταλλάξεις των παραγόντων πήξης που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργότητα τους ή αντιπηκτικών πρωτεϊνών που προκαλούν απώλεια της λειτουργικότητας τους.

Υπάρχουν δύο είδη θρομβοφιλίας η κληρονομική θρομβοφιλία και η επίκτητη θρομβοφιλία.

Ταξινομείται σε δύο διακριτές μορφές θρόμβωσης τη φλεβική και τη αρτηριακή.

Λέξεις- Κλειδιά:

Αιματολογία

Αιμοδοσία

Βιολογία

Αιμόσταση

Αρτηριακή θρόμβωση

Θρομβοφιλία

Φλεβική θρόμβωση

Abstract

Known as thrombosis is defined as the formation of a stable, fibrous or platelet clot that partially or completely blocks a vein or artery.

The term thrombophilia is comprised of a range of clinical syndromes presented as hypercoagulability of the blood resulting in thromboembolic events. In its inherited forms, thrombophilia is due to mutations in coagulation factors that result in increased activity or anticoagulant proteins that cause a loss of function.

In the pathogenesis of venous thrombosis the Virchow trinity remains in force: disruption of the components involved in the coagulation mechanism and damage to the vascular endothelium in the disruption of blood flow.

There are two types of thrombophilia: hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia.

Key words:

Hematology

Blood donation

Biology

Hemostasis

Arterial thrombosis

Thrombophilia

Venous thrombosis

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Ο Νορβηγός γιατρός Olav Egeberg το 1965 χρησιμοποίησε το όρο θρομβοφιλία, ο οποίος παρατήρησε την έλλειψη αντιθρομβίνης, ενός φυσικού αντιπηκτικού του αίματος, στα μέλη της οικογένειας από τη Νορβηγία, τα οποία παρουσίαζαν αυξημένη φλεβική θρόμβωση.

Η Θρομβοφιλία δεν θεωρείται νόσος από μόνη της, αλλά μία προδιάθεση για εμφάνιση κλινικής θρομβοεμβολής. Έκτοτε η Επιστήμη της Βιοχημείας και της Μοριακής Βιολογίας γνώρισε μεγάλη ανάπτυξη και ανέδειξε νέους παράγοντες που φαίνεται να προδιαθέτουν την εκδήλωση θρομβοφιλίας.

Η δεσπόζουσα κλινική εκδήλωσης της θρομβοφιλίας είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, η οποία είναι η τρίτη σε συχνότητα αγγειακή νόσος και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας.

1.1 Περιγραφή Θρομβοφιλίας

Θρομβοφιλία ονομάζεται η διαταραχή κατά την οποία υπάρχει αυξημένη τάση δημιουργίας θρόμβων αίματος στα αγγεία (φλέβες ή και αρτηρίες). Η Θρομβοφιλία διαχωρίζεται σε δύο κατηγορίες στη επίκτητη και στη κληρονομική.

Η θρομβοφιλία δεν θεωρείται νόσος από μόνη της, αλλά μία προδιάθεση για εμφάνιση κλινικής θρομβοεμβολής.

Εάν κάποιο άτομο το οποίο δεν έχει διαγνωσθεί προηγουμένως με καρκίνο, εκδηλώσει για πρώτη φορά που εμφανίζει πρώτο προκλητό επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης θεωρείται εξ ορισμού ως θρομβοφιλικό.

1.2 ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η 13^η Οκτωβρίου καθιερώθηκε ως η μέρα παγκόσμιας Ημέρας Θρόμβωσης. Η συγκεκριμένη ημέρα συμπίπτει με την ημέρα γεννήσεως του Rudolf Virchow, ο άνθρωπος που πρωτοστάτησε στη μελέτη του φαινομένου της θρόμβωσης

Πίσω στο 1859, Γερμανός Γιατρός περιέγραψε την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης και έθεσε τα θεμέλια για μεγαλύτερη διερεύνηση της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου και ιδιαίτερα της πνευμονικής εμβολής

Επιπρόσθετα το 1856 ο Γερμανός παθολογοανατόμος Rudolf Virchow συσχέτισε τη θρόμβωση γνωστό ως τριάδα του Virchow, υποστηρίζοντας ότι για να επισυμβεί ενδαγγειακή θρόμβωση θα πρέπει οπωσδήποτε να υπάρχει ένας εκ των τριών αυτών παραγόντων. Σύμφωνα με τη θεωρία του Γερμανού γιατρού, τρεις αυτοί παράγοντες είναι οι εξής:

- 1.στάση στη ροή του αίματος – μειωμένη ταχύτητα ροής,
2. βλάβη ή τραυματισμός του ενδοθηλίου και
- 3.Υπερπηκτικότητα του αίματος με κύριο εκπρόσωπο τις θρομβοφιλίες



1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Ο μηχανισμός της Θρόμβωσης αποτελεί ουσιαστικά ένα αμυντικό- προστατευτικό μηχανισμό του σώματος έναντι πιθανής αιμορραγίας. Κάθε φορά πραγματοποιείται ένα εξωγενές αγγειακό τραύμα(για παράδειγμα ένα κόψιμο δέρματος), τότε ενεργοποιείται ο μηχανισμός της θρόμβωσης για να καταστέλλει την ανερχόμενη αιμορραγία. Σε αντίθετη περίπτωση αν ο σχηματισμός θρόμβου επισυμβεί εντός του αγγείου υποβόσκει μια παθολογική κατάσταση για την ανθρώπινη ζωή. Συγκεκριμένα ο ενδαγγειακός θρόμβος μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του αγγείου και περιορισμό της φυσιολογικής κυκλοφορίας του αίματος με αποτέλεσμα να κινδυνεύσει η βιωσιμότητα του ιστού. Ο σχηματισμένος θρόμβος μπορεί να αποσπασθεί και να προκαλέσει εμβολή δηλαδή απόφραξη σε άλλη περιοχή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων την οποία θρόμβος μπορεί να μετακινηθεί στους πνεύμονες, μια κατάσταση που δυνητικά ενδέχεται να απειλήσει την ανθρώπινη ζωή.

1.4 Παράδειγμα Θρομβώσης σε εικόνα



Medlabsnews.gr

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία / Method

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Ο ορισμός της θρομβοφιλίας καθορίζει τη τάση για δημιουργία θρόμβων. Τα αίτια χωρίζονται σε 3 κατηγορίες (τριάδα Virchow): φλεβική στάση , αυξημένη πηκτικότητα, βλάβη του ενδοθηλίου. Μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικούς ή επίκτητους παράγοντες

Οι κληρονομικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την μετάλλαξη Factor V Leiden (η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μεταλλαγμένου παράγοντα ο οποίος αντιστέκεται στην αδρανοποίηση από την πρωτεΐνη C)και την μετάλλαξη Factor 11 201210A (η οποία προκαλεί την αύξηση των επιπέδων προθρομβίνης στο πλάσμα του αίματος κατά 20%-50%).

Επίσης η έλλειψη ενδογενών αντιπηκτικών , όπως η αντιθρομβίνη, η πρωτεΐνη C, και ο συμπαράγοντας της , η πρωτεΐνη S. Αίτια επίκτητης έλλειψης αντιθρομβίνης ,ενδέχεται να είναι ηπατική νόσος, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου καθώς και εγκαύματα, ή αυτά που οφείλονται σε αυξημένη κατανάλωση , όπως πρόσφατο επεισόδιο θρόμβωσης , διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, νεοπλάσματα , αιμόλυση μετά από μετάγγιση με ασύμβατο αίμα. Μπορεί επίσης να οφείλεται σε κληρονομικά αίτια

2.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΝΟΨΗ

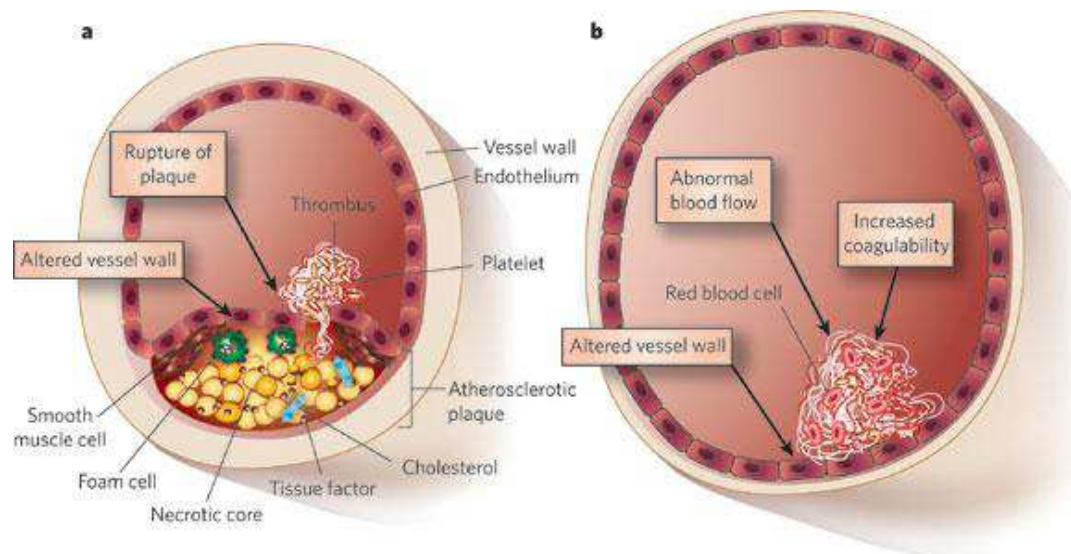
Η αποκάλυψη ασυμπτωματικών μελών της οικογένειας με θρομβοφιλία ελαττώνει την πιθανότητα προκλητής VTE, με πρωτογενή προφύλαξη σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου.

Στις περισσότερες οδηγίες αυτό θεωρείται σκόπιμο για ασθενείς με βαριά θρομβοφιλία. Στις Ασυμπτωματικές γυναίκες, συγγενείς ασθενών με VTE, με ή χωρίς θρομβοφιλία, οι συστάσεις εν όψει εγκυμοσύνης ή χορήγησης ορμονικών σκευασμάτων πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν το είδος της θρομβοφιλίας και το οικογενειακό ιστορικό. Η εγκυμοσύνη αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου στις γυναίκες με γνωστή θρομβοφιλία, ιστορικό θρόμβωσης ή μαιευτικών επιπλοκών και απαιτεί εξειδικευμένη αντιμετώπιση

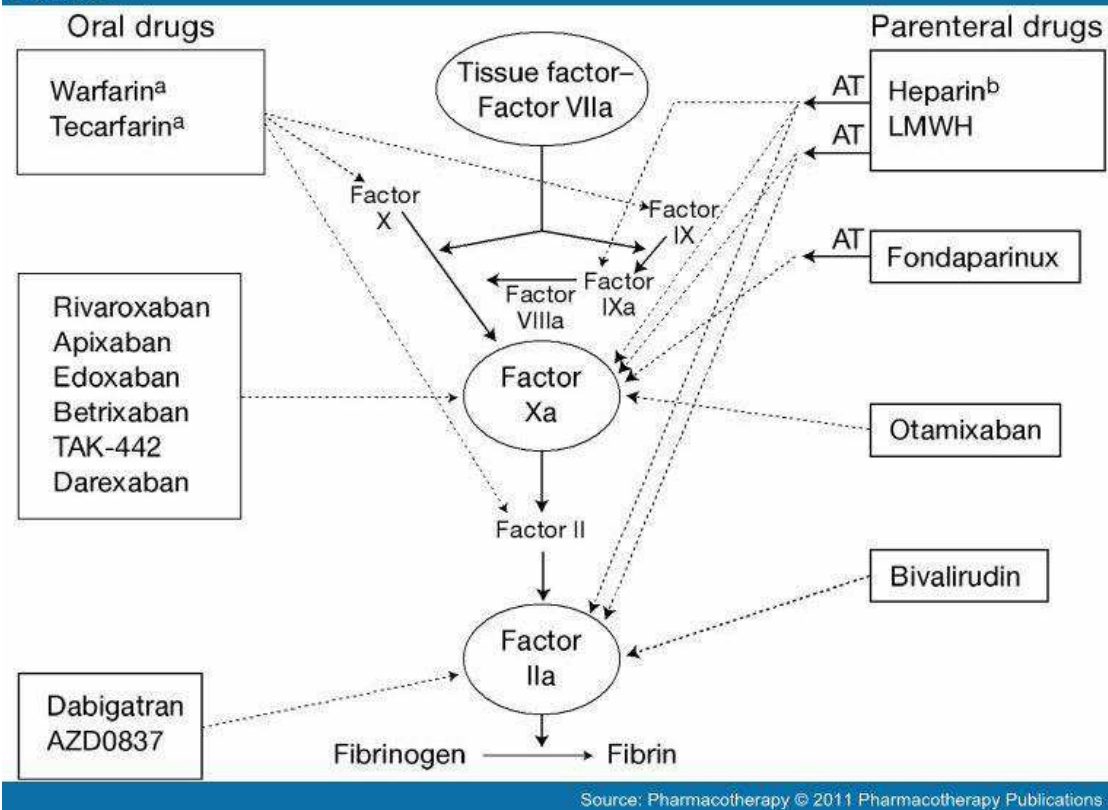
Τα είδη θρομβώσεων και τα χαρακτηριστικά τους συνοψίζοντας στον παρακάτω πίνακα

Αρτηριακή θρόμβωση	Μεικτή θρόμβωση	Φλεβική θρόμβωση
Υψηλό ινωδογόνο	Υπερομοκυστειναιμία	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C
Αρτηριοσκλήρυνση	HIT	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S,
	Αντιφωσφολιπιδαιμικό	Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης
λιποπρωτεΐνη α	σύνδρομο	III
		προθρομβίνη G20210A
		παράγοντας V-Leiden
		δυσινωδογοναιμία
		Αυξημένος παράγοντας VIII,
		IX, XI

1. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ (a) ΚΑΙ (b) ΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ



Medbooks/2017



2.

Η διάγνωση της θρομβοφιλίας γίνεται από αιματολόγο γιατρό. Ο οποίος λαμβάνει τόσο το ατομικό όσο και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς που πραγματοποιεί μια σειρά από εργαστηριακούς ελέγχους ώστε να έχει πλήρη εικόνα της κατάστασης.

Όσο αφορά τη θεραπεία της θρομβοφιλίας, μπορεί να είναι είτε φαρμακευτική είτε μη. Στις φαρμακευτικές μεθόδους συμπεριλαμβάνεται η λήψη αντιπηκτικής αγωγής με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ή αντιβιταμίνες Κ. Τα **αντιπηκτικά** στοχεύουν στην αποτροπή της πήξης του αίματος και της πρόκλησης θρομβώσεων. Ο αιματολόγος θα επιλέξει αναλόγως του ατομικού ιστορικού του ασθενούς ποια αγωγή είναι η καταλληλότερη για εκείνον. Στον εργαστηριακό έλεγχο που διενεργείται γίνεται πλήρης έλεγχος όλων των γνωστών μεταλλάξεων που σχετίζονται με τη κληρονομική θρομβοφιλία καθώς και ορισμένων αιματολογικών παραγόντων που σχετίζονται με τη επίκτητη θρομβοφιλία. Κατά τη διάρκεια μιας κύησης, οι αιματολογικές εξετάσεις της εγκυμονούσας ασθενούς είναι απαραίτητες. Ο αιματολόγος είναι κατεξοχήν αρμόδιος για να διαγνώσει και να θεραπεύσει τη θρομβοφιλία για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά ανάλογα με την

περίπτωση. Όπλά του είναι διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα όπως χαμηλού μοριακού βάρους.

1. Στο παρακάτω πίνακα καταγράφονται οι εργαστηριακές εξετάσεις/ μέθοδοι για το έλεγχο θρομβοφιλίας

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ | ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ / ΜΕΘΟΔΟΙ

FV Leiden

(2ης γενιάς πηκτική μέθοδος για APCR, ή μοριακές μέθοδοι)

- **Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A** (μοριακές μέθοδοι)

Ελάττωση πρωτεΐνης C (λειτουργικές πηκτικές τεχνικές

και ανοσολογικές για τη free S)

Έλλειψη αντιθρομβίνης (λειτουργικές τεχνικές)

Αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα

LA (caolin time, RVVT)

αντικαρδιολιπινικά IgG και IgM

αντι-β2 GPI IgG και IgM

σε 2 στιγμιότυπα με απόσταση 12w

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Έγινε με κριτήρια ένταξης πίνακας PICO κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού με PICO ELEMENTS

Η συχνότητα της κληρονομικής αιτιολογίας θρομβοφιλίας από οποιοδήποτε παράγοντα στην Ευρώπη υπολογίζεται σε περίπου 15 %.

Ενώ η συχνότητα της μετάλλαξης (ετεροζυγωτία) Factor V Leiden κυμαίνεται από 0%-0.6% στην Αφρική και στην Ανατολική Ασία , 4 % στην Βόρεια Ευρώπη, και έως 7 % στην Νότια Ευρώπη.

Οι πιο σοβαρές θρομβοφιλίες (τύπου 1) είναι πιο σπάνιες. Μειωμένα επίπεδα στην αντιθρομβίνη εμφανίζει μόνο το 0.2 % του γενικού πληθυσμού και 0.5 %-7.5% των ανθρώπων με θρόμβωση στις φλέβες. Ανεπάρκεια στα επίπεδα της πρωτεΐνης C παρουσιάζεται επίσης το 0.2 % του πληθυσμού και 2.5-6 % των ανθρώπων με θρόμβωση .Επιπλέον περιορισμός στα επίπεδα της πρωτεΐνης S εμφανίζει του 1,3 %-5% των ανθρώπων με θρόμβωση ενώ το ποσοστό στον γενικό πληθυσμό είναι άγνωστο.

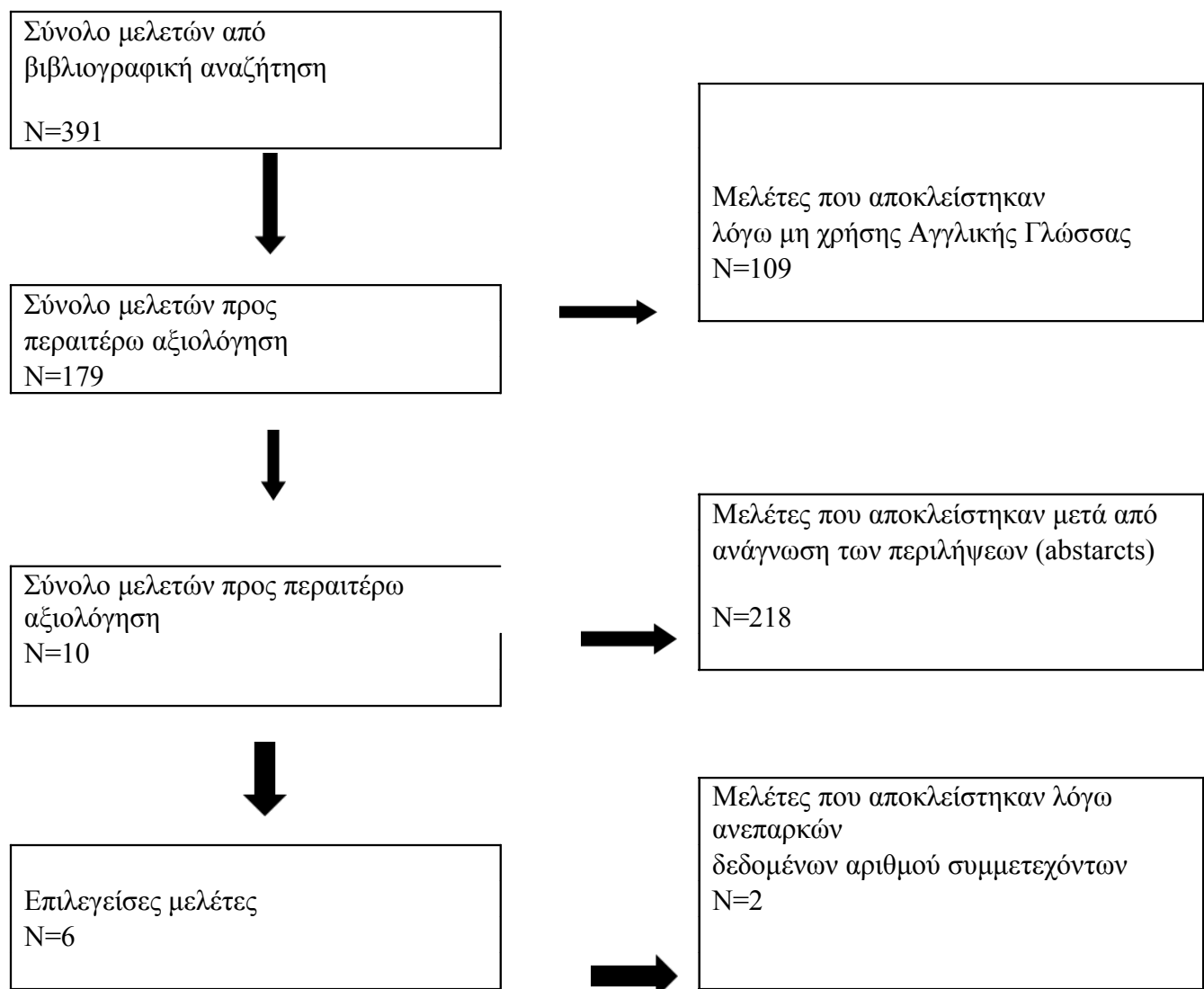
Οι (τύπου II είναι ηπιότερες θρομβοφιλίες και εμφανίζονται πολύ πιο συχνά Ο παράγοντας V leiden υπάρχει στο 5 % του πληθυσμού Βόρειας Ευρώπης ενώ πιο σπάνια εμφανίζεται στη Ασία και την Αφρική. Από τους ανθρώπους με θρόμβωση 10 % έχουν τον παράγοντα V Leiden ενώ από αυτούς παραπεμφθήκαν για θρομβολυτικό τεστ 30-50 %. Η μετάλλαξη της προθρομβίνης εντοπίζεται στο 1-4 % του γενικού πληθυσμού στο 5-10 % των ανθρώπων με θρόμβωση και στο 15 % όσων έκαναν το θρομβολυτικό τεστ. Στο ελληνικό πληθυσμό το ποσοστό της κληρονομικής προδιάθεσης για θρομβοφιλία κυμαίνεται στο 10-15 %.

2.3 Η συστηματική ανασκόπηση στη συγκεκριμένη εργασία, η οποία βασίστηκε στη χρήση του διαγράμματος ροής PRISMA. Έγινε αναζήτηση μελετών στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και Google Scholar, με. Στη συνέχεια επιλέχθηκαν οι δημοσιεύσεις στη αγγλική γλώσσα, με το συνολικό αριθμό να φτάνει στα 527 άρθρα, η αναζήτηση περιορίστηκε σε 385 άρθρα .Αποκλείστηκαν 2 άρθρα επιπλέον εξαιτίας

περιορισμένου αριθμού συμμετοχής ατόμων (μόλις 8) το οποίο αφορούσε αποκλειστικά τη μελέτη θρομβοφιλίας. Από τα εναπομείναντα άρθρα , εντοπίστηκαν οι κατάλληλες δημοσιεύσεις που αφορούσαν στη συγκριτική παρουσίαση

Η αλληλουχία της αναζήτησης παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής 1.

2.3 Διάγραμμα Ροής . Απεικόνιση βημάτων της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας για τα είδη θρόμβωσης και Εργαστηριακή Διερεύνηση αυτών



ΕΠΙΔΗΜΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της κληρονομικής αιτιολογίας θρομβοφιλίας από οποιοδήποτε παράγοντα στην Ευρώπη υπολογίζεται σε περίπου 15 %.

Ειδικότερα , η συχνότητα της μετάλλαξης (ετεροζυγωτία) Factor V Leiden κυμαίνεται από 0%-0.6% στην Αφρική και στην Ανατολική Ασία , 4 % στην Βόρεια Ευρώπη, και έως 7 % στην Νότια Ευρώπη

Η Θρόμβωση μία ύπουλη ασθένεια όλων των ηλικιών και είναι υπεύθυνη για το 25 % των θανάτων παγκοσμίως..Σε Ευρώπη και ΗΠΑ καταγράφονται 10 εκατομμύρια εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις κάθε χρόνο, 60 % των οποίων σχετίζονται με νοσηλεία και είναι υπεύθυνοι για το θάνατο 600.000 ανθρώπους .

.Επίσης υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες αυξημένου κινδύνου όπως παρατεταμένη νοσηλεία μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, παρατεταμένη ακινησία υπερατλαντικά ταξίδια, κληρονομικές διαταραχές της πήξης του αίματος, η ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ιστορικό θρόμβωσης, χρήση αντισυλληπτικών χημειοθεραπεία , παχυσαρκία εγκυμοσύνη και κάπνισμα.

Τα συμπτώματα της θρόμβωσης όταν εμφανίζονται εξαρτάται από τη περιοχή εντοπισμού του θρόμβου και το μέγεθος του. Περιλαμβάνουν το οίδημα ευαισθησία ή πόνο των Κάτω άκρων, αίσθημα θερμότητας αλλαγή χρώματος του δέρματος πόνο στο θώρακα, δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, έντονος βήχας ή λιποθυμία



medlabsnews.gr

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το 1856 διατυπώνεται η υπόθεση του Virchow για την εξήγηση της αιτιολογίας των πνευμονικών εμβολίων : στάση κυκλοφορίας του αίματος , βλάβη αγγειακού τοιχώματος και ανωμαλίες κυκλοφορούντος αίματος .

Το 1969 ο Mc Cully έδειξε ότι η πρώιμη και η αρτηριακή θρόμβωση σχετίζονται με βαριά υπερομοκυστειναιμία

Επίσης, τη δεκαετία του 1960 αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ότι μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης σχετίζονται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια θρόμβωσης. Έχουν πλέον αναγνωριστεί τουλάχιστον 250 διαφορετικές μεταλλάξεις που ευθύνονται για χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα αντιθρομβίνης.

Κατόπιν, 16 χρόνια μετά, αναγνωρίστηκε ο ρόλος της έλλειψης της πρωτεΐνης C ως παράγοντα θρομβοφιλίας. Σε μελέτη των Broeckman et al αναδεικνύεται ότι ο τρόπος κληρονομησης των μεταλλάξεων που ευθύνονται για την έλλειψη της πρωτεΐνης C, η πρωτεΐνη S. Το 1984 οι Λινξεν ετ.αλ περιέγραψαν μια μετάλλαξη του ινώδους (Fibrin Dusard), που ευθύνεται για τη μεγάλη μείωση της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου από τον ιστικό ενεργοποιητή από τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου που καταλύεται από το ινώδες. Έχουν αναγνωριστεί πλέον 330 διαφορετικές μεταλλάξεις που προκαλούν δυσσινωδογοναιμία.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αναγνωρίστηκε σχετικά πρόσφατα ως μία αυτοάνοση οντότητα η οποία είναι δυνατό να εκδηλωθεί με απώλεια κύησης, θρομβοεμβολικά επεισόδια ή αυτοάνοση θρομβοκυττοπενία, σε συνδυασμό με τυπικά εργαστηριακά ευρήματα. Τα τελευταία περιλαμβάνουν επίμονα αυξημένα επίπεδα έναντι ανιονικών φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης (π.χ. αντισώματα κατά καρδιολιπίνης ή κατά φωσφατιδυλσερίνης) ή έναντι των σχετιζόμενων πρωτεϊνών του πλάσματος (κυρίως της β2-γλυκοπρωτεΐνης I [απολιποπρωτεΐνη H]), ή ανίχνευση κυκλοφορούντος αντιπηκτικού. Το 1990, οι Taylor και συν. μελέτησαν 189 ζεύγη με καθ' εξίν αποβολές και ανέφεραν ότι αντιπηκτικό λύκου ανιχνεύονταν στο 3% και αυξημένος τίτλος αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης στο 15% των ασθενών (13). Το 1991 οι Creagh και συν. ανέφεραν θετικά αποτελέσματα για αντιπηκτικό λύκου και

αντισώματα κατά καρδιολιπίνης σε 7 και 6 αντίστοιχα εκ των 35 ασθενών με τουλάχιστον 3 αυτόματες εκτρώσεις πρώτου και δευτέρου τριμήνου, έναντι 1/31 και 0/31 επί ασθενών με μία ή δύο αυτόματες εκτρώσεις (14). Τα πρώτα μεγάλης κλίμακας στοιχεία προέρχονται από τη μελέτη των Rai και συν. το 1995. Στοιχεία από 500 ασθενείς με S3 αυτόματες εκτρώσεις έδειξαν ότι 9.6% από αυτές ήταν επίμονα θετικές για LA, 2.2 και 3.3% ήταν επίμονα θετικές για IgM και IgG αντισώματα κατά καρδιολιπίνης αντίστοιχα, και μόνο 1.4% ήταν θετικές για ΙΑ αντισώματα κατά καρδιολιπίνης ταυτόχρονα. Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο αυτής της μελέτης είναι ότι οι συγγραφείς αναφέρουν πως μόνο 2/3 των θετικών αποτελεσμάτων για LA και 1/3 των θετικών αποτελεσμάτων για αντισώματα κατά καρδιολιπίνης παραμένουν θετικά όταν επανελέγχονται μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Τα επίπεδα της β2-γλυκοπρωτεΐνης-I δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών που ήταν θετικές ή αρνητικές για αντιφωσφολιπιδικό αντισώματα (15). Οι ερευνητές αυτοί σημειώνουν επίσης ότι η δοκιμασία Dilute Russel Viper Venom Time (DRWT) 21 έχει μεγαλύτερη ακρίβεια για τη διάγνωση LA από ό,τι ο χρόνος πήξης καολίνης (Kaolin Clotting Time, KCT), παρατήρηση που αργότερα επιβεβαιώθηκε από μελέτη που έγινε σε όλη τη Μεγάλη Βρετανία (16). Οι Balasch και συν. ανέφεραν το 1996 ότι 12% από τις 199 ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές ήταν θετικές για LA συν/ή αντισώματα κατά καρδιολιπίνης, σε σύγκριση με καμία εκ των 125 γυναικών ελέγχου. Σε μία σειρά 133 ασθενών με S3 αυτόματες εκτρώσεις πριν τις 23 εβδομάδες κύησης και 127 γυναικών ελέγχου, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ήταν σημαντικά συχνότερα στις ασθενείς (14/127) από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (3/133) (85). Οι Ogasawara και συν. Ανέφεραν παρομοίως 13.3% επιπολασμό αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε 301 ασθενείς με 22 ιδιοπαθείς αυτόματες εκτρώσεις (118). Η συγκέντρωση των στοιχείων από 5 case-control μελέτες (85; 117;119-121) δείχνει ότι η παρουσία αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης αυξάνει την πιθανότητα για καθ' έξιν αποβολές κατά 4.77 φορές (95% διάστημα εμπιστοσύνης 2.28, 9.99), με μέτρια ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Ο επιπολασμός των αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης ήταν 16.7% στις ασθενείς και 3.2% στην ομάδα ελέγχου. Τα στοιχεία σχετικά με το αντιπηκτικό λύκου είναι λιγότερα, και κατά συνέπεια το διάστημα εμπιστοσύνης είναι πολύ ευρύ. Το αντιπηκτικό λύκου ανιχνεύεται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές από όσο τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης αλλά θεωρείται ότι έχει μεγαλύτερη ειδικότητα. Η πρόγνωση για επόμενη κύηση είναι κακή χωρίς θεραπεία στις περιπτώσεις ασθενών με αντιφωσφολιπιδικά σύνδρομο. Οι Rai και συν. αναφέρουν ότι 90% των ασθενών

αποβάλλουν σε επόμενη κύηση, συγκριτικά με 34% των ασθενών με καθ' ἑξιν αποβολές οι οποίες είναι αρνητικές για αυτά τα αντισώματα. Περισσότερες δε από 90% αυτών των αυτόματων εκτρώσεων συμβαίνουν στο 1^ο τρίμηνο και η πλειοψηφία αυτών (85%) μετά από την επίδειξη εμβρυϊκής καρδιακής δραστηριότητας (22). Στην αρχή υποτέθηκε ότι το αντιφωσφολιπιδικά σύνδρομο οδηγεί σε απώλεια της κύησης μέσω πρόκλησης θρόμβωσης στο επίπεδο του πλακούντα. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί είτε μέσω ελάττωσης των επιπέδων της αννεξίνης V (η οποία είναι πλακουντιακό αντιπηκτικό) είτε μέσω εξουδετέρωσης της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (επίσης πλακουντιακό αντιπηκτικό το οποίο δρα μέσω αναστολής των αιμοπεταλίων). Ωστόσο, είναι πιθανό ότι ο τρόπος δράσης των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι περισσότερο σύμπλοκος, και πρόσφατα αναφέρθηκε ότι ο υποκείμενος μηχανισμός που ευθύνεται για τις μαιευτικές επιπλοκές είναι 22 ελαττωματική διείσδυση της τροφοβλάστης στα αγγεία του φθαρτού μάλλον παρά θρομβωτικά φαινόμενα μεταξύ των λαχνών. Τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης δεν συνδέονται άμεσα στην καρδιολιπίνη, αλλά προσδένονται σε συμπλέγματα καρδιολιπίνης - β2 γλυκοπρωτεΐνης-I και για το λόγο αυτό έχει προταθεί η εξέταση και για αυτό τον παράγοντα πέρα από τα κλασικά αντισώματα κατά καρδιολιπίνης και το αντιπηκτικό λύκου. Σε δύο μελέτες που έστιασαν ειδικά στον επιπολασμό των αντι-β2-OP-I αντισωμάτων σε ασθενείς θετικές και αρνητικές για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα βρέθηκε ότι αυτά είναι συχνά στην πρώτη ομάδα αλλά σπάνια στη δεύτερη και οι συγγραφείς καταλήγουν ότι ειδική εξέταση για τα αντισώματα αυτά είναι περιττή (24, 25). Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης με ηπαρίνη (κλασσική ή χαμηλού μοριακού βάρους) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ

Το αντιπηκτικό του λύκου θεωρείται αυτοαντίσωμα, το οποίο αντιδρά μέσα σε ένα οργανισμό με τα φωσφολιπίδια. Παρουσιάζεται και σε άλλες καταστάσεις εκτός από το ερυθριματώδη λύκο. Βρέθηκε σε ασθενείς που παρουσιάζουν προδιάθεση στις θρομβώσεις. Μπορεί να διαγνωσθεί με απλά εργαστηριακά μέσα. Μερικά αντιπηκτικά λύκου αντιδρούν με φωσφολιπίδια αλλά εκτός της καρδιολιπίνης και με άλλες πρωτεΐνες εκτός της β2 γλυκοπρωτεΐνης, ενώ μερικά αντιοκαρδιολιπινικά αντισώματα δεν έχουν ειδικότητα του λύκου. Γενικότερα το αντιπηκτικό του λύκου θεωρείται ειδικό στη διάγνωση του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου (ΑΦΣ), όμως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων και του τύπου του αντισώματος.

Για την **εργαστηριακή διερεύνηση** της κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας συνιστάται:

- Γενική εξέταση αίματος
- Μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
- Έλεγχος για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου
- Μέτρηση των επιπέδων της αντιθρομβίνης
- Μέτρηση των επιπέδων της πρωτεΐνης S
- Μέτρηση των επιπέδων της πρωτεΐνης C
- Έλεγχος της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden και της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης (FII G20210A)
- Διερεύνηση αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2-GP1)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

.Η εξωτερική επικύρωση της τροποποιημένης βαθμολογίας της Οττάβα για την πρόβλεψη του κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή που σχετίζεται με τον καρκίνο (VTE) δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Η παρούσα μελέτη αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της χρησιμότητας και των περιορισμών της τροποποιημένης βαθμολογίας της Οττάβα στην διαστρωμάτωση του κινδύνου επαναλαμβανόμενης VTE σε ασθενείς με καρκίνο που σχετίζεται με VTE.

3.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν με πνευμονική εμβολή ή ΕΒΦ διαπιστώθηκαν με ορισμένους κινδύνους. Σε χειρουργικούς ασθενείς κινδυνεύουν από ΕΒΦ όπως και από προδιαθεσιακούς παράγοντες. Επίσης εξαρτάται και τι χειρουργική επέμβαση θα κανουν [10]. Σε κάποιες καταστάσεις βρέθηκαν μερικοί παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε Φλεβοθρόμβωση. ,Επηρεάζεται ή ποιότητας ζωής του ασθενούς ,μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική εμβολή και σε θάνατο. Από ότι φαίνεται οι ηλικιωμένοι πάσχουν περισσότερο από πνευμονική εμβολή. Δεν έχουμε αρκετά στατιστικά στοιχεία που να σχετίζονται με θανάτους ή αναπηρίες εξαιτίας θρομβοεμβολικής νόσου , ανά το παγκόσμιο .Εκτός από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) και την Ευρώπη. Εχει υπολογιστεί ότι 2 εκατομμύρια άνθρωποι εμφανίζουν ΕΒΦ . , Επίσης πάνω από 300.000 ασθενείς πεθαίνουν επιπλοκές κάθε χρόνο. Ενώ στην Ευρώπη, κάθε χρόνο έχουν υπολογιστεί ότι συμβαίνουν 500.000 θάνατοι περίπου. Η ιδιοπαθής φλεβοθρόμβωση κυμαίνεται σε ένα ποσοστό 25-40%. Παρουσιάζεται μια εκτίμηση σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με πολυκεντρικό χαρακτήρα. Όσο αφορά το επιπολασμό της νόσου σε όλο τον κόσμο. Σε μία μελέτη ,την MEDENOX σε μία ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo) έδειξε επίπτωση ΕΦΘ ,κατά 14,9% σε σύγκριση

με 5,5% της ομάδας που ασθενείς λάμβαναν ενοξαπαρίνη , ενώ σε άλλη μελέτη , την PREVENT επικράτησε ένα ποσοστό 5% σε σχέση με το 2.8% της ομάδας που λάμβαναν δαλτεπαρίνη . Στη άλλη μελέτη την ARTEMIS η επίπτωση της νόσου στην ομάδα που οι ασθενείς λάμβαναν εικονικού φαρμάκου, το ποσοστό ήταν 10,5% σε σύγκριση με 4,96% με ασθενείς που λάμβαναν fondaparinux .

Ένας κίνδυνος υποτροπής της φλεβοθρόμβωσης βρέθηκε στα κάτω άκρα. Έτσι σε υπερηχογραφία για επαναξιολόγηση μετά από οξύ θρομβωτικό επεισόδιο, βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για υποτροπή της ΕΒΦ μετά από ένα οξύ θρομβωτικό επεισόδιο. Σε ασθενείς παρακολούθησαν με υπερηχογραφία για να εντοπιστεί ο κίνδυνος υποτροπής της ΕΒΦ. Η υπολειμματική φλεβική απόφραξη ορίστηκε ως η οποιαδήποτε μη οξεία φλεβική απόφραξη, η οποία κατέλειπε ελεύθερο, μετά από συμπίεση του 40% του αυλού, ή ως η παρουσία θρόμβου με χαρακτηριστικά χρονιότητας και πάχυνση του τοιχώματος, όταν δεν μπορεί να μετρηθεί με αξιοπιστία η διάμετρος του τοιχώματος. Σε άλλη μελέτη και συγκεκριμένα των Young et al. συμμετείχαν 116 ασθενείς με ΕΒΦ .Η παρακολούθηση των ασθενών έλαβε μέρος για 2 με 5 έτη. Στα 2 έτη το ποσοστό υποτροπής ήταν 10% , ενώ στα 5 έτη το ποσοστό ήταν 23%.Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς που είχαν υπολειπόμενη θρόμβωση διέτρεχαν περίπου 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, ακόμα και μετά την προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και τυχόν κακοήθεια .

Πίνακας 3 : Μελέτες που συμπεριελήφθησαν για τις φλεβοθρομβώσεις.

Όνομα πρώτου συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός ασθενών/δειγμάτων	Διάστημα παρακολούθησης	Ποσοστό υποτροπής
O Shaugnessy &Fitzgerald	1997	50 ασθενείς	12 μηνες	14%
Young et al.	2006	116 ασθενείς	24	10%
	2008	258 ασθενείς	12 μήνες	23%

Cosmi et al.	2010	490	18 μήνες	13%
Taehwan et al.	2018	156	36 μήνες	10%

Σε μία άλλη μελέτη που είχε σκοπό την αξιολόγηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων της θρομβοφιλίας στο ελληνικό πληθυσμό. Στη συγκεκριμένη μελέτη αναλύθηκαν αποτελέσματα από 161 ασθενείς, από τους οποίους 87 με ιστορικό αρτηριακής (54 %) και φλεβικής θρόμβωσης (46 %), οι οποίοι παραπέμφθηκαν στο αιματολογικό κέντρο στη Αθήνα. Τα πιο συχνά αίτια στις αρτηριακές θρομβώσεις ήταν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, σε ένα ποσοστό (80 %), ενώ σε φλεβικές θρομβώσεις η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι σε ποσοστό (68,9 %).

Από τα 161 άτομα που εξετάστηκαν 59 το (36,6%) ομάδα Α είχαν σαφή διάγνωση θρομβοφιλίας, 45 σε ποσοστό (28 %) ομάδα Β ότι είχαν ένα ή περισσότερα

αποτελέσματα αμφιβόλως θετικά και 57 (35.4%) ομάδα Γ ότι είχαν φυσιολογικό εργαστηριακό έλεγχο

Όταν έγινε ανάλυση της ηλικίας με τα εργαστηριακά αποτελέσματα στις ομάδες Α,Β,Γ , δεν υπήρχε διαφορά στη τιμή της ηλικίας όλων των ασθενών.

Το ποσοστό των φλεβικών και των αρτηριακών θρομβώσεων συνολικά ήταν αντίστοιχα 45,9 % και 54 %.

Στη ομάδα Α , οι φλεβικές θρομβώσεις ήταν περισσότερες από τις αρτηριακές, ενώ στις ομάδες Β και Γ οι αρτηριακές θρομβώσεις υπερτερούσαν των φλεβικών.

2.Η κλινική διερεύνηση καταγράφηκε σε πίνακα

Ομάδα	Αριθμός ασθενών	Φλεβική θρόμβωση	Αρτηριακή Θρόμβωση
Α	59	34	25
Β	45	20	25
Γ	57	20	37
Σύνολο	161	74	87

G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης (FII G20210A)

- Έλεγχος για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου
- Διερεύνηση αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β_2 γλυκοπρωτεϊνης I (anti- β_2 GP1)

Ο στόχος του ελέγχου για θρομβοφιλία είναι ο εντοπισμός των ατόμων που

βρίσκονται σε αυξημένο
κίνδυνο εμφάνισης
Φλεβικής
θρομβοεμβολικής νόσου
ή
υποτροπής της νόσου,
ή επιπλοκών κατά τη
κύηση που σχετίζονται
με τη
κληρονομική ή επίκτητη
θρομβοφιλία.
Το είδος της
εργαστηριακής
διερεύνησης επηρεάζεται
γενικά απο :

- Την ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΦΘΝ
- Την ύπαρξη εκλυτικού παράγοντα κινδύνου
- Τον αριθμό των υποτροπιάζόντων επεισοδίων ΦΘΝ
- Την παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΦΘΝ

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες η εργαστηριακή διερεύνηση για την

παρουσία κληρονομικής
ή επίκτητης
θρομβοφιλίας συνίσταται
στις ακόλουθες
περιπτώσεις :

1. Σε ασθενείς νεότερους
των 60 ετών που
παρουσιάζουν το πρώτο
επεισόδιο

ΦΘΝ χωρίς τη
παρουσία σημαντικού
εκλυτικού παράγοντα
κινδύνου η
γνωστού ενδογενή
παράγοντα κινδύνου για

ΦΘΝ.Ο εργαστηριακός
έλεγχος
δεν συνίσταται εάν το
επεισόδιο ΦΘΝ σχετίζεται
με έναν σημαντικό
εκλυτικό
παράγοντα.

2. Σε ασθενείς που το
πρώτο επεισόδιο ΦΘΝ
συνέβη σε ηλικία
μικρότερη των
40 ετών.

3. Σε ασθενείς με
υποτροπιάζουσα ΦΘΝ
ανεξάρτητα από την
παρουσία

παραγόντων κινδύνου.

4. Σε ασθενείς με ΦΘΝ που παρουσιάζουν ως μοναδικό παράγοντα κινδύνου

ΦΘΝ τη λήψη
αντισυλληπτικής αγωγής
ή ορμονικής θεραπ
G20210A στο γονίδιο της
προθρομβίνης (FII G20210
A)

- Έλεγχος για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου

- Διερεύνηση αντικαρδιολιπινικών

αντισωμάτων και
αντισωμάτων έναντι της
β2 γλυκοπρωτεϊνης I (anti-
β2 GP1)

Ο στόχος του ελέγχου
για θρομβοφιλία είναι ο
εντοπισμός των ατόμων
που

βρίσκονται σε αυξημένο
κίνδυνο εμφάνισης

Φλεβικής

θρομβοεμβολικής νόσου

ή

υποτροπής της νόσου,

ή επιπλοκών κατά τη

κύηση που σχετίζονται
με τη
κληρονομική ή επίκτητη
θρομβοφιλία.

Το είδος της
εργαστηριακής
διερεύνησης επηρεάζεται
γενικά απο :

- Την ηλικία εμφάνισης
του πρώτου επεισοδίου
ΦΘΝ
- Την ύπαρξη εκλυτικού
παράγοντα κινδύνου
- Τον αριθμό των
υποτροπιαζόντων
επεισοδίων ΦΘΝ

- Την παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΦΘΝ

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες η εργαστηριακή διερεύνηση για την παρουσία κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας συνίσταται στις ακόλουθες περιπτώσεις :

1. Σε ασθενείς νεότερους των 60 ετών που παρουσιάζουν το πρώτο επεισόδιο

ΦΘΝ χωρίς τη
παρουσία σημαντικού
εκλυτικού παράγοντα
κινδύνου η
γνωστού ενδογενή
παράγοντα κινδύνου για
ΦΘΝ.Ο εργαστηριακός
έλεγχος
δεν συνίσταται εάν το
επεισόδιο ΦΘΝ σχετίζεται
με έναν σημαντικό
εκλυτικό
παράγοντα.

2. Σε ασθενείς που το
πρώτο επεισόδιο ΦΘΝ

συνέβη σε ηλικία
μικρότερη των
40 ετών.

3. Σε ασθενείς με
υποτροπιάζουσα ΦΘΝ
ανεξάρτητα από την
παρουσία
παραγόντων κινδύνου.

4. Σε ασθενείς με ΦΘΝ
που παρουσιάζουν ως
μοναδικό παράγοντα
κινδύνου

ΦΘΝ τη λήψη
αντισυλληπτικής αγωγής
ή ορμονικής θερα

G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης (FII G20210A)

- Έλεγχος για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου
- Διερεύνηση αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β_2 γλυκοπρωτεϊνης I (anti- β_2 GP1)

Ο στόχος του ελέγχου για θρομβοφιλία είναι ο εντοπισμός των ατόμων που

βρίσκονται σε αυξημένο
κίνδυνο εμφάνισης
Φλεβικής
θρομβοεμβολικής νόσου
ή
υποτροπής της νόσου,
ή επιπλοκών κατά τη
κύηση που σχετίζονται
με τη
κληρονομική ή επίκτητη
θρομβοφιλία.
Το είδος της
εργαστηριακής
διερεύνησης επηρεάζεται
γενικά απο :

- Την ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΦΘΝ
- Την ύπαρξη εκλυτικού παράγοντα κινδύνου
- Τον αριθμό των υποτροπιάζόντων επεισοδίων ΦΘΝ
- Την παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΦΘΝ

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες η εργαστηριακή διερεύνηση για την

παρουσία κληρονομικής
ή επίκτητης
θρομβοφιλίας συνίσταται
στις ακόλουθες
περιπτώσεις :

1. Σε ασθενείς νεότερους
των 60 ετών που
παρουσιάζουν το πρώτο
επεισόδιο

ΦΘΝ χωρίς τη
παρουσία σημαντικού
εκλυτικού παράγοντα
κινδύνου η
γνωστού ενδογενή
παράγοντα κινδύνου για

ΦΘΝ.Ο εργαστηριακός
έλεγχος
δεν συνίσταται εάν το
επεισόδιο ΦΘΝ σχετίζεται
με έναν σημαντικό
εκλυτικό
παράγοντα.

2. Σε ασθενείς που το
πρώτο επεισόδιο ΦΘΝ
συνέβη σε ηλικία
μικρότερη των
40 ετών.

3. Σε ασθενείς με
υποτροπιάζουσα ΦΘΝ
ανεξάρτητα από την
παρουσία

παραγόντων κινδύνου.

4. Σε ασθενείς με ΦΘΝ που παρουσιάζουν ως μοναδικό παράγοντα κινδύνου ΦΘΝ τη λήψη αντισυλληπτικής αγωγής ή ορμονικής θε

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες ο όρος θρόμβωσης χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην καθημερινότητα μας : είτε στη κύηση, κατά τη διάρκεια αεροπορικού ταξιδιού που εκτοπίζονται σε διάφορα μέρη του σώματος, όπως στα μάτια τον εγκέφαλο, την καρδιά. Αν και συνήθως οι μεγαλύτερες ηλικίες είναι περισσότερο επιρρεπείς, εντούτοις η εκδήλωση θρόμβωσης δεν μπορεί να αποκλειστεί και σε νεότερα άτομα.

Η πρόγνωση της θρόμβωσης ποικίλει ,και τις περισσότερες φορές δεν έχει κάποια εμφανή αίτια.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η θρόμβωση αποτελεί αμυντική στάση του οργανισμού για να περιορίσει την απώλεια αίματος από ένα αγγείο όταν αυτό τρωθεί. Η αιμόσταση. Η αιμόσταση ξεκινά στην περιοχή του αγγείου που έχει πληγεί με τη συνάθροιση αιμοπεταλίων προκειμένου να σχηματιστεί μια πρόχειρη μεμβράνη που θα καλύψει το σημείο κάκωσης του αγγείου και να επιβραδύνει την εκροή αίματος. Ακολουθώντας τα συσσωρευμένα αιμοπετάλια μαζί με τους γειτονικούς ιστούς

ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης ώστε να αποκατασταθεί πλήρως η βλάβη του αγγείου. Η πήξη του αίματος επιτυγχάνεται μέσω αλληλεπίδρασης μιας σειράς πρωτεϊνών γνωστές ως παράγοντες πήξης που ουσιαστικά μετατρέπουν το ινωδογόνο σε ινώδες

Η επίκτητη ή κληρονομική θρομβοφιλία έχει σχέση με ορισμένες αιματολογικές διαταραχές και καθορίζει τον κίνδυνο υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής σε μερικούς ασθενείς. Η θρομβοφιλία μπορεί να διαγνωστεί με το κατά πόσο διαρκεί η αντιπηκτική θεραπεία.. Η κληρονομική θρομβοφιλία διερευνάται σε ασυμπτωματικά μέλη οικογενειών των ασθενών που έχουν πάσχουν με κληρονομική θρομβοφιλία .Η πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής, θα χρησίμευε σε περιστατικά που υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης. Φυσικά σε κάθε αιματολογική διαταραχή κίνδυνος ΦΘΝ είναι διαφορετικός που έχει σχέση με θρομβοφιλία .Οι εμπειρογνώμονες συστήνουν να διερευνάται εργαστηριακά για τις αιτίες για κληρονομική και επίκτητη θρομβοφιλία. σε ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία φάση ΦΘΕ, και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

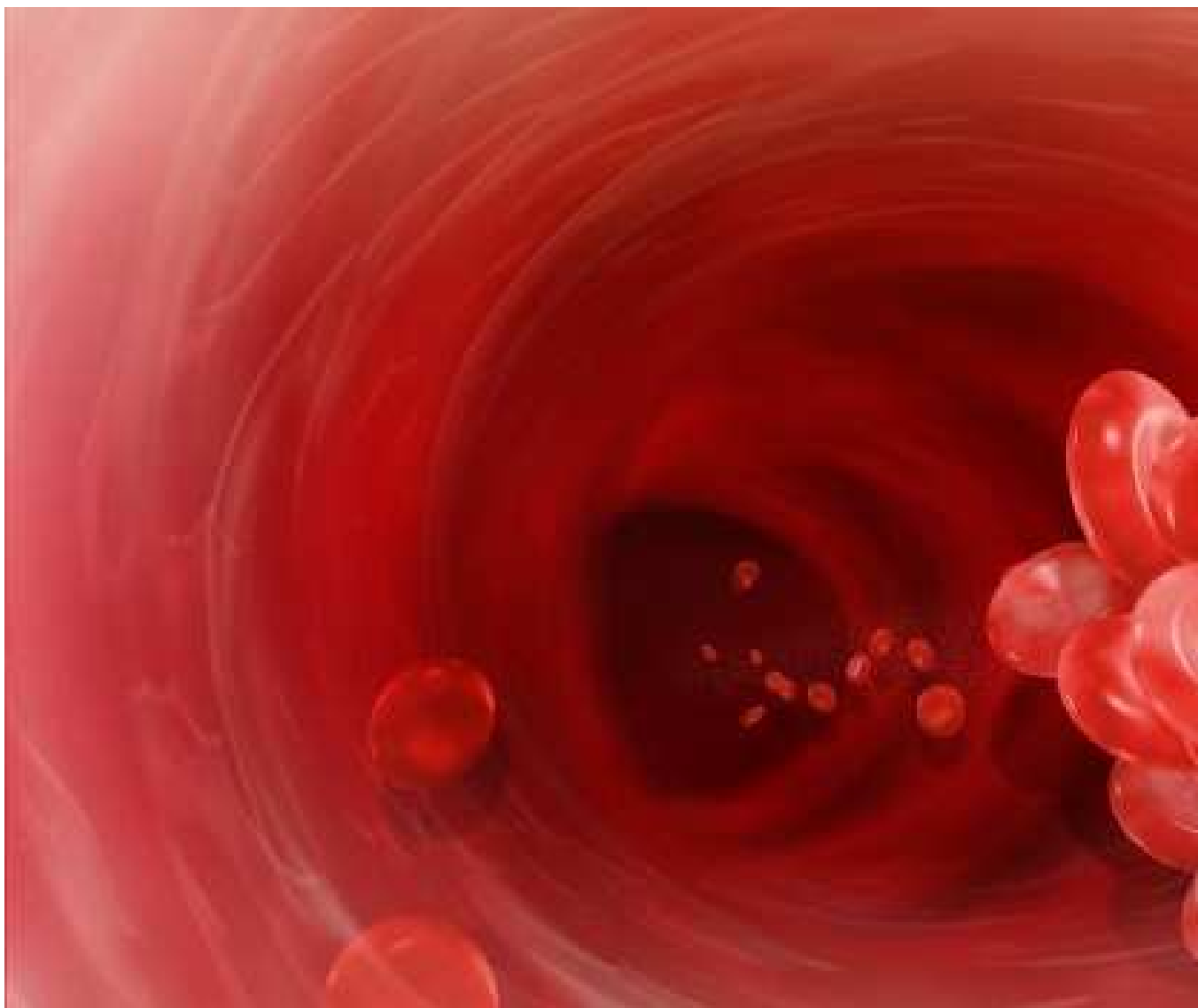
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σε μια μελέτη που έγινε με σκοπό τη διερεύνηση αιτιών σε θρομβοφιλικούς ασθενείς που είχαν αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση .Η συγκεκριμένη μελέτη αξιολόγησε τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου θρομβοφιλίας στους έλληνες. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη συγκεκριμένη μελέτη ήταν τα εξής: Από 161 ασθενείς, 87 με αρτηριακή (54 %) και 74 φλεβική θρόμβωσης(46%) οι οποίοι πήγανε στο κέντρο αιμοδοσίας και Αιμορροφιλικών Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών. Ένα

από το πιο σύνηθες αίτιο στις αρτηριακές θρομβώσεις ήταν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (80,4%), ενώ στις φλεβικές ήταν η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (68,9%).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι πιο συχνές καρδιαγγειακές αιτίες θανάτου στο κόσμο είναι η καρδιακή προσβολή και το εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι αφενός ιδιαίτερα γνωστές από το ευρύ κοινό, αφετέρου αποτελούν παγκόσμιες προτεραιότητες για την υγεία. Έχει υπολογιστεί 1 στους 4 ανθρώπους παγκοσμίως ότι πεθαίνουν από καταστάσεις που προκαλούνται από θρόμβωση. Επιπρόσθετα στην Ευρώπη ετησίως, υπολογίζεται ότι 1.000.000 ασθενείς έχουν φλεβική θρόμβωση και 430.000 πνευμονική εμβολή, ακόμη κάθε χρόνο πεθαίνουν 370.000 ευρωπαίοι και 50.000 Έλληνες. Στη Ελλάδα συμβαίνουν 50.000-250.000 περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής κάθε χρόνο.. Παγκοσμίως 1-2 στους 1.000 νοσούν ετησίως από φλεβική θρομβοεμβολή. Το ποσοστό επαναθρόμβωσης (υποτροπής ή δεύτερου επεισοδίου εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) κυμαίνεται στα 10-20-40% για τα επόμενα 1-5-10 χρόνια αντίστοιχα. Στη θρόμβωση οφείλονται κυρίως οι τρεις πρώτες καρδιαγγειακές αιτίες θανάτου παγκοσμίως το οξύ καρδιακό έμφραγμα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ). Συνεπώς η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση της θρόμβωσης θα οδηγήσει στη μείωση των θανάτων από θρόμβωση και στη σημαντική ελάττωση των συνολικών ποσοστών θνησιμότητας αλλά και θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής ο τύπος καρκίνου που διαγιγνώσκεται,



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας η Θρομβοφιλία είναι μια γενικότερη διαταραχή που επηρεάζει τη ισορροπία μεταξύ Πήξης αίματος και Ινωδόλυσης, Ακολουθώντας το καταρράκτη της πήξης-ινωδόλυσης συμπεραίνουμε ότι η θρομβοφιλία οφείλεται σε υπερβολική δραστηριότητας της πήξης, στο ότι υπολείπεται το σύστημα των φυσικών παραγόντων της πήξης, σε ανεπάρκεια του ινωδολυτικού μηχανισμού και σε έντονη υπολειτουργία των ενδογενών ενεργοποιητών της ινωδόλυσης.

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος διαχωρίζεται σε δύο κατηγορίες στη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και στη Πνευμονική Εμβολή.

Οι περισσότερες διαταραχές κληρονομούνται με το αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα , οι ελλείψεις των παραγόντων VIII και IX είναι φυλοσύνδετες και η σοβαρότητα ποικίλει ανάλογα με τον παράγοντα και το επίπεδο της ελλειψής.

Οι συχνότερες κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές παραγόντων πήξης οφείλονται σε έλλειψη παράγοντα VIII (Αιμορροφιλία Α) 1/10.000 γεννήσεις αρρένων, σε έλλειψη παράγοντα IX (Αιμορροφιλία Β) 1/3000 γεννήσεις αρρένων, σε έλλειψη παράγοντα FXI και στη νόσος Von Willebrand..

Στη Φλεβική Θρόμβωση η υπερπηκτικότητα οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προπηκτικών και αντιπηκτικών μηχανισμών. Οι παράγοντες που συμμετέχουν στην αιμόσταση είναι τα αιμοπετάλια, αγγειακό τοίχωμα, καταρράκτης της πήξης, ενδογενείς αντιπηκτικοί μηχανισμοί και η διαδικασία της ινωδόλυσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. PMID: 26780736; PMCID: PMC4715842.
- 2.Chew H, et al. Incidence of Venous Thrombembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458.
- 3.Trujillo-Santos J, Martos FM, Font C, Farge-Bancel D, Rosa V, Lorenzo A, Barrón M, Lorente MA, Pedrajas JM, Monreal M. *Heliyon*. 2017 Jan 16;3(1):e00229. doi: 10.1016/j.heliyon.2016.e00229. eCollection 2017 Jan.
- 4.Noble S, et al. Patients' Experiences of LIVING with CANcer-associated thrombosis: the PELICAN study. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:337-45.
- 5.Young AM, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. (2012); Thrombosis and Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 9(8):437-49.
- 6.Lyman GH. (2011) Venous thromboembolism in the patient with cancer. *Cancer*. [online]. 117:1334–1349.
- 7.Hiller E. Cancer and thrombosis: managing the risks and approaches to thromboprophylaxis – Review sheet.
- 8.Thrombosis Canada. Cancer-Associated Thrombosis (CAT) – Patient Information Sheet. http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2016/10/M159-Cancer-Associated-Thrombosis_Oct2016.pdf.
- 9.National Blood Clot Alliance. Cancer and Blood Clots – Fast Facts <https://www.stoptheclot.org/cancer-and-blood-clots-fast-facts.htm> (accessed 29-May-2017).
- 10.Bernardi, E., & Camporese, G. (2018). Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thrombosis Research*, 163, 201–206
- 11.J. Hirsh, V. Fuster, J. Ansell, J. L. Halperin, and F. American Heart Association/American College of Cardiology, "American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy,"
- 12.*J Am Coll Cardiol*, vol. 41, pp. 1633-52, May 7 2003.

13. S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galie, *et al.*, "2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism," *Eur Heart J*, vol. 35, pp. 3033-69, 3069a-3069k, Nov 14 2014.
14. M. M. Hoeper, H. J. Bogaard, R. Condliffe, R. Frantz, D. Khanna, M. Kurzyna, *et al.*, "Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension," *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, pp. D42-50, Dec 24 2013.
15. R. M. Tuder, S. L. Archer, P. Dorfmueller, S. C. Erzurum, C. Guignabert, E. Michelakis, *et al.*, "Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension," *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, pp. D4-12, Dec 24 2013.
16. N. Galie, P. A. Corris, A. Frost, R. E. Girgis, J. Granton, Z. C. Jing, *et al.*, "Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension," *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, pp. D60-72, Dec 24 2013.
17. J. L. Vachiery, Y. Adir, J. A. Barbera, H. Champion, J. G. Coghlan, V. Cottin, *et al.*, "Pulmonary hypertension due to left heart diseases," *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, pp. D100-8, Dec 24 2013.
18. W. Seeger, Y. Adir, J. A. Barbera, H. Champion, J. G. Coghlan, V. Cottin, *et al.*, "Pulmonary hypertension in chronic lung diseases," *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, pp. D109-16, Dec 24 2013.
19. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2000,17 (Συμπληρωματικό τεύχος Α:) 102-109
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2000,17 (Supplement A: 102-109
20. 7. Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Poli D, Tripodi A, Palareti G; PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 39:356-65.
21. Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:457-462.
- 22.. Wang I, Davenport MS, Kazerooni EA. Imaging Trends in Acute Venous

- Thromboembolic Disease: 2000 to 2015. J Am Coll Radiol 2017; 14:1151-1160
23. Cui T, Li Z, Yang Y, Zeng X, Zhou L, Jin L, Su B, Tao Y, Fu P. Multi-detector computed tomography venography in the assessment of dysfunction of tunneled hemodialysis central vein catheters. J Vasc Access 2012; 13:388-392.
24. WHO 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
25. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:626-30.
26. APPTG, Venous Thromboembolism in Cancer: cancer chemotherapy and clots., A.-P.P.T. Group, Editor. 2015: London.